

DERWENT-ACC-NO: 1997-197205

DERWENT-WEEK: 199719

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Agent for prevention and/or treatment of acute renal failure - contg. 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

PATENT-ASSIGNEE: MITSUBISHI CHEM CORP[MITU]

PRIORITY-DATA: 1995JP-0204521 (August 10, 1995)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 09052831 A	February 25, 1997	N/A	004	A61K 031/415

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
JP 09052831A	N/A	1995JP-0204521	August 10, 1995

INT-CL (IPC): A61K031/415, C07D231/22

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 09052831A

BASIC-ABSTRACT:

Agent for the prevention and/or treatment of acute renal failure comprises 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one or its pharmacologically acceptable salt as an active ingredient.

A preferable dose for an adult patient is 0.1-100 mg/kg orally, i.v. or by drip injection.

USE/ADVANTAGE - The agent is esp. useful for the prevention and/or treatment of ischemic acute renal failure caused by temporal decrease in or blockage of blood flow at physiologically normal body temp. It has high activity and low toxicity.

In an example, a male Sprague-Dawley rat was anaesthetized and the left kidney artery was cramped with an a traumatic clip for 45 mins. to induce reversible ischemic acute renal failure; admin. of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one at 3 mg/kg i.v. twice before and just after cramping increased urinal creatinine clearance from 1170-1300 ul/day (compared with a control gp. to which only physiological saline had been given) and reduced fraction excretion of Na from 0.225% to 0.0753% in a time span of 24-48 hrs. after the cramp was removed.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: AGENT PREVENT TREAT ACUTE RENAL FAIL CONTAIN METHYL
PHENYL ONE

DERWENT-CLASS: B03

CPI-CODES: B07-D08; B14-N10;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 *01*

Fragmentation Code

F011 F013 F015 F512 G010 G100 H2 H211 J5 J521

L9 L941 M210 M211 M240 M281 M320 M510 M521 M531

M640 M650 M781 M903 M904 P723

Specific Compounds

03069U

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0038U

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1997-063224

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]**[0001]****[Field of the Invention]** This invention relates to a remedy useful to the therapy and prevention of acute renal failure.**[0002]****[Description of the Prior Art]** The ***** hasty nature renal failure produced when it sets under physiological temperature among acute renal failure and a blood flow decreases thru/or stops temporarily is understood as that in which developmental mechanism, progress of a symptom, etc. differ from the acute renal failure (acute renal failure as the renal dysfunction by cooling preservation, and an ischemia reperfusion failure after transplantation) generated when the extraction kidney by which cooling preservation was carried out in the state of perfect blood-flow blocking or bleeding is transplanted. The failure of the cell membrane by the active oxygen generated after an exhaustion of various factors, for example, the energy metabolism matter which starts into the ischemia, and lowering of generation ability, lifting of intracellular calcium concentration, or a blood-flow restart etc. may be participating in the developmental mechanism of ***** hasty nature renal failure.**[0003]** The attempt which prescribes preclusively super-oxide dismutase (SOD), desferrioxamine (DFO), xanthine oxidase inhibitor, etc. for the patient for prevention of ***** hasty nature renal failure is known (a kidney, dialysis, 36 (2), pp.191-308, 1994). Moreover, it is suggested that a certain kind of organic germanium compound is useful to prevention of ***** hasty nature renal failure similarly (Kazuo Kumano et al., the 17th germanium seminars). However, the effectiveness of such preventives should not necessarily be satisfied and it waits eagerly for the appearance of more effective drugs.**[0004]****[Problem(s) to be Solved by the Invention]** The technical problem of this invention is to provide prevention and/or the therapy of ***** hasty nature renal failure with a useful remedy.**[0005]****[Means for Solving the Problem]** this invention persons are the 3-methyl -1, as a result of trying hard wholeheartedly that the above-mentioned technical problem should be solved. - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - Generating of the ***** hasty nature renal failure in the kidney into which the remedy which includes ON as an active principle stopped the blood flow temporarily under physiological temperature was prevented notably, and it found out that it was useful to maintenance of the physiological function of the kidney. This invention is completed based on these knowledge.**[0006]** That is, this invention is the 3-methyl -1. - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - The prevention and/or the therapy agent of acute renal failure which contain ON or its salt permitted physiologically as an active principle are offered. As a desirable mode of this invention, the above-mentioned remedy whose acute renal failure is ***** hasty nature renal failure is offered.**[0007]****[Embodiment of the Invention]** 3-methyl -1 which is the medicinal active principle of this invention - Phenyl -2 - Pyrazoline -5 - ON is a well-known compound, for example, can be easily manufactured by the approach indicated by the synthetic example of the 7th column of JP,5-31523,B. About this compound, a cerebral function normalization operation (JP,5-31523,B), peroxy lipid generation depressant action (JP,5-35128,B, compound of Example 1), an antiulcer action (JP,3-215425,A), and blood sugar lifting depressant action (JP,3-215426,A) are known as a medicinal application. However, the kidney protective action to the ***** hasty nature renal failure of the above-mentioned compound is not suggested thru/or taught to each of these periodicals.**[0008]** As a medicinal active principle of this invention, its salt permitted physiologically besides the above-mentioned compound of an isolation gestalt can be used. Moreover, the hydrate of those arbitration or the solvate of arbitration

may be used. In addition, although a tautomer as shown in the chemical structure type of the 5th column upper case of JP,5-31523,B exists in the above-mentioned compound, it cannot be overemphasized to the medicinal active principle of this invention that all these isomers are included.

[0009] As a salt of the above-mentioned compound, an acid addition salt or a base addition salt can be used. For example, mineral-acid salts, such as a hydrochloride, a sulfate, hydrobromate, or phosphate; A methansulfonic acid salt, A Para toluenesulfonic acid salt, acetate, an oxalate, citrate, malate, Or organic-acid salts, such as a fumaric-acid salt; metal salt; ammonium salt; ethanolamine, or 2-amino-2, such as sodium salt, potassium salt, or magnesium salt - Methyl -1 - Although organic amine salts, such as propanol, etc. can be used If it approves physiologically, especially the class of salt will not be limited.

[0010] The remedy of this invention has the operation as preventive which prevents ***** hasty nature renal failure, and the operation as a therapy agent which makes a normal condition recover the physiological function of the kidney in which ***** renal failure was caused. In this description, ***** hasty nature renal failure means the sudden reproductive function failure of the kidney produced when it sets under physiological temperature among the acute renal failure caused by various causes and a blood flow decreased thru/or stops temporarily. This vocabulary should be most interpreted by the wide sense, as long as it agrees in the above-mentioned definition, adheres to the difference of a disease name and should not be interpreted. In addition, it is easily diagnosable whether it is a disease equivalent to ***** hasty nature renal failure, if it is the skilled medical practitioner.

[0011] Especially the medicinal route of administration of this invention is not limited, but can be prescribed for the patient taking-orally-wise or parenterally. For example, to the patient who started bleeding and the acute circulatory failure of the large quantity which depends accident etc., it is desirable to prescribe the remedy of this invention for the patient by injection into a vein, an artery, or the heart preclusively. When bleeding of a considerable amount is expected in the case of an operation, it is suitable to administer the remedy of this invention orally preclusively or to prescribe a medicine for the patient preclusively during an operation or before and after that by parenteral administration, such as injection or a drop by drop titration, in advance of an operation. It is desirable to prescribe a medicine for the patient by injection into a vein, an artery, or the heart for the purpose of prevention of aggravation of a symptom or relief of a symptom to the patient who showed the symptoms of ***** hasty nature renal failure.

[0012] As a remedy of this invention, although a patient may be medicated with one sort of the above-mentioned compound of an active principle, or its salt, or two sorts or more as they are, a medicine should be prescribed for the patient as pharmaceutical preparation of the gestalt of the remedy constituent which contains preferably an active principle and the additive which can be permitted pharmacology-wise and in galenical pharmacy. As an additive which can be permitted pharmacology-wise and in galenical pharmacy, an excipient, disintegrator or a breaking adjuvant, a binder, lubricant, a coating agent, coloring matter, a diluent, a basis, a solvent or a solubilizing agent, an isotonicizing agent, a pH regulator, a stabilizing agent, propellants, a binder, etc. can be used, for example. As an example of the pharmaceutical preparation suitable for internal use, a tablet, a capsule, powder, a fine grain agent, a granule, liquids and solutions, or syrups can be mentioned, and injections, the drops, or suppositories can be mentioned as pharmaceutical preparation suitable for parenteral administration, for example.

[0013] In the pharmaceutical preparation suitable for internal use, as an additive, for example, grape sugar, a lactose, Excipients, such as D-mannitol, starch, or crystalline cellulose; A carboxymethyl cellulose, Disintegrator or breaking adjuvants, such as starch or carboxymethyl-cellulose calcium; Hydroxypropylcellulose, Lubricant, such as binder; magnesium stearate or talc, such as hydroxypropyl methylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, or gelatin; The hydroxypropyl methylcellulose, Coating agents, such as white soft sugar, a polyethylene glycol, or titanium oxide; bases, such as vaseline, a liquid paraffin, a polyethylene glycol, gelatin, a kaolin, a glycerol, purified water, or hard fat, can be used. the pharmaceutical preparation suitable for injection or a drop by drop titration -- aqueous, such as distilled water for injection, a physiological saline, and propylene glycol, or business -- the time -- dissolution mold injections -- constituting -- obtaining -- a solvent -- or -- a solubilizing agent --; -- additives for pharmaceutical preparation, such as pH regulators, such as isotonicizing agent; inorganic acids, such as grape sugar, a sodium chloride, D-mannitol, and a glycerol, an organic acid, an inorganic base, or an organic base, can be used.

[0014] According to conditions, such as prevention of ***** hasty nature renal failure or the object of a therapy, a patient's age, and a condition, suitably, although the medicinal dose of this invention is selectable, generally it receives an adult. 0.1 - 100 mg/kg It is desirable to prescribe extent for the patient by injection or the drop by drop titration, or to prescribe 0.1 - 100 mg/kg extent for the patient in taking orally. When prescribing a medicine for the patient by injection, it is suitable to use the injections indicated by JP,63-132833,A. In addition, for the above-mentioned compound which is the medicinal active principle of this invention, safety is . (mouse intraperitoneal administration fifty percent lethal dose 2012 mg/kg; rat internal-use fifty-percent-lethal-dose 3,500 mg/kg: Registry of ToxicEffects of

Chemical Substances, 1981-1982) It is proved that there is carcinogenic [no]. (National Cancer Institute Report, 89, 1978).

[0015]

[Example] Hereafter, although an example explains this invention still more concretely, the range of this invention is not limited to the following example.

Example 1 rat (before or after maleness, Sprague Dawley system, and weight 300 g) Nembutal (50 mg/kg, intraperitoneal administration) A culmination incision in the abdomen is carried out under anesthesia, and it is a clip for brain surgery. (atraumatic clip) Left renal artery 45 It clamped between parts and the reversible ***** hasty nature renal failure model was created. The right kidney was extracted just before the clamp. 3-methyl-1-phenyl -2 which is the medicinal active principle of this invention - Pyrazoline -5 - ON (3 mg/kg) A medicine was prescribed for the patient just before a clamp and clamp discharge by single shot. In a control group, it is a physiological saline. (0.5 ml) A medicine was similarly prescribed for the patient.

[0016] The rat was put into the metabolic turnover cage in clamp discharge 24 - 48 hours, and 48 - 72 hours, and urine test of 24 hours was performed, respectively. Moreover, it slaughtered, after collecting blood in 24 and the 48th hour and collecting blood in the 72nd hour, and pathology histological inspection of a kidney was conducted. urine -- urine volume (ml/day), a creatinine (mg/dl), and the amount (mEq/l) of sodium asking -- as the index of a tubular function -- rate of sodium elimination (FENa: Fraction Excretion of Na, %) and -- as the index of a kidney function -- creatinine clearance (mul/day) It asked. About blood, it is a creatinine (mg/dl) as an index of a kidney function. The amount of sodium (mEq/l) It asked. A result is shown in the following table 1. It is clear from these results that the remedy of this invention made the onset of ***** hasty nature renal failure mitigate.

[0017]

[A table 1]

----- Criticism ** Term Eye Pair ** Group medication group -----	Urine
test (48 [24 to]:00) urine volume (ml/day) 8.89**6.91 5.56**0.980 Creatinine (mg/dl) 168**86.5 218**43.4 Sodium (mEq/l) 0.575**0.399 0.613**0.391 Creatinine clearance (mul/day) 1170**491 1300**352 Rate of sodium elimination (%) 0.225**0.299 0.0753**0.489	Urine test (72 [48 to]:00) Urine volume (ml/day) 7.53**5.56 5.76**1.13 Creatinine (mg/dl) 198**91.7229**45.2 Sodium (mEq/l) 0.275**0.158 0.375**0.175 Creatinine clearance (mul/day) 1140**262 1500**214* Rate of sodium elimination (%) 0.0615**0.0844 0.0448**0.0269
blood-serum (24 hours after clamp discharge) creatinine (mg/dl) 1.28**0.489 1.04**0.262 Sodium (mEq/l) 148**5.53 147**2.25 Blood serum (48 hours after) Creatinine (mg/dl) 0.963**0.177 0.888**0.253 Sodium (mEq/l) 145**2.19 148**1.77 Blood serum (72 hours after) creatinine (mg/dl) 0.900**0.107 0.863**0.130 Sodium (mEq/l) -- 148**1.07 147**0.707 -----	-----
----- * -- p < 0.05 (vs control group)	

[0018]

[Effect of the Invention] The remedy of this invention is useful for prevention and/or the therapy of ***** hasty nature renal failure.

[Translation done.]

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその生理的に許容される塩を有効成分として含む急性腎不全の予防・治療剤。

【請求項2】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその生理的に許容される塩を有効成分として温阻血性急性腎不全の予防・治療剤。

【請求項3】 温阻血性急性腎不全の予防に用いる請求項2に記載の予防・治療剤。

【請求項4】 3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその生理的に許容される塩を有効成分として含む温阻血性急性腎不全の予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、急性腎不全の治療や予防に有用な医薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】急性腎不全のうち、生理的な温度下において一時的に血流が減少ないし停止することにより生じる温阻血性急性腎不全は、完全な血流途絶あるいは放血状態で冷却保存された摘出腎を移植した際に発生する急性腎不全（冷却保存による腎障害および移植後の阻血再灌流障害としての急性腎不全）とは、発生機序や症状の進行などが異なるものとして理解されている。温阻血性急性腎不全の発生機序には種々の要因、例えば、虚血中におこるエネルギー代謝物質の枯渇及び生成能の低下、細胞内カルシウム濃度の上昇、あるいは血流再開後に発生する活性酸素による細胞膜の障害などが関与している可能性がある。

【0003】温阻血性急性腎不全の予防のために、スーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD)、デスフェリオキサミン(DFO)、キサンチンオキシダーゼ・インヒビターなどを予防的に投与する試みが知られている（腎と透析、36(2)、pp.191-308、1994）。また、ある種の有機ゲルマニウム化合物が同様に温阻血性急性腎不全の予防に有用であることが示唆されている（熊野和雄ら、第17回ゲルマニウム研究会）。しかしながら、これらの予防剤の効果は必ずしも満足すべきものではなく、より有効な薬剤の出現が待ち望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、温阻血性急性腎不全の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンを有効成分として含む医薬が、生理的温度下で一時的に血流を停止した腎臓における温阻血性急性腎不全の発生を顕著に防止し、腎臓の生理的機能の維持に有用であることを見出した。本発明はこ

2

れらの知見を基にして完成されたものである。

【0006】すなわち本発明は、3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン又はその生理的に許容される塩を有効成分として含む急性腎不全の予防及び／又は治療剤を提供するものである。この発明の好ましい態様として、急性腎不全が温阻血性急性腎不全である上記医薬が提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明の医薬の有効成分である3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オンは公知の化合物であり、例えば、特公平5-31523号公報第7欄の合成例に記載された方法により容易に製造できる。この化合物については、医薬の用途として、脂機能正常化作用（特公平5-31523号公報）、過酸化脂質生成抑制作用（特公平5-35128号公報、例1の化合物）、抗潰瘍作用（特開平3-215425号公報）、及び血糖上昇抑制作用（特開平3-215426号公報）が知られている。しかしながら、これらの各刊行物には、上記化合物の温阻血性急性腎不全に対する腎保護作用は示唆ないし教示されていない。

【0008】本発明の医薬の有効成分としては、遊離形態の上記化合物の他、生理的に許容されるその塩を用いることができる。また、それらの任意の水和物又は任意の溶媒和物を用いてもよい。なお、上記化合物には特公平5-31523号公報第5欄上段の化学構造式に示されるような互変異性体が存在するが、本発明の医薬の有効成分には、これらの異性体のすべてが包含されることはない。

【0009】上記化合物の塩としては、酸付加塩または塩基付加塩を用いることができる。例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、若しくはリン酸塩などの鉱酸塩；メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、若しくはフマル酸塩などの有機酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩、若しくはマグネシウム塩などの金属塩；アンモニウム塩；又は、エタノールアミン若しくは2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールなどの有機アミン塩などを用いることができるが、生理的に許容されるものであれば塩の種類は特に限定されることはない。

【0010】本発明の医薬は、温阻血性急性腎不全を防止する予防剤としての作用、及び温阻血性腎不全を惹起した腎の生理機能を正常な状態に回復させる治療剤としての作用を有している。本明細書において、温阻血性急性腎不全とは、種々の原因で惹起される急性腎不全のうち、生理的温度下において一時的に血流が減少ないし停止した際に生じる腎臓の急性機能障害のことをいう。この用語は、上記の定義に合致するかぎり最も広義に解釈されるべきであり、疾患名の異同に拘泥して解釈されるべきではない。なお、温阻血性急性腎不全に相当する疾患であるか否かは熟練した医師ならば容易に診断可能である。

【0011】本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。例えば、事故などによる大量の出血や急性の循環不全をおこした患者には、本発明の医薬を予防的に静脈内、動脈内、又は心臓内に注射により投与することが好ましい。手術の際に相当量の出血が予想されるような場合には、手術に先立って、予防的に本発明の医薬を経口投与しておくか、注射若しくは点滴などの非経口的投与によって手術中又はその前後に予防的に投与することが好適である。温阻血性急性腎不全を発症した患者に対しては、症状の悪化の防止ないしは症状の軽減などを目的として、静脈内、動脈内、又は心臓内に注射により投与することが好ましい。

【0012】本発明の医薬として、有効成分の上記化合物又はその塩の1種または2種以上をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物とを含む医薬組成物の形態の製剤として投与すべきである。薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、又は坐剤などを挙げることができる。

【0013】経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機*

*酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

【0014】本発明の医薬の投与量は、温阻血性急性腎不全の予防又は治療の目的、患者の年齢や状態などの条件に応じて適宜選択可能であるが、一般的には、成人に対して0.1~100 mg/kg程度を注射または点滴により投与するか、0.1~100 mg/kg程度を経口的に投与することが好ましい。注射により投与する場合には、例えば、特開昭63-132833号公報に記載された注射剤などを用いることが好適である。なお、本発明の医薬の有効成分である上記化合物は安全性が高く（マウス腹腔内投与 LD₅₀ 2012 mg/kg；ラット経口投与 LD₅₀ 3,500 mg/kg；Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 1981-1982）、発癌性もないことが証明されている（National Cancer Institute Report, 89, 1978）。

【0015】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1

ラット（雄性、Sprague Dawley系、体重300 g前後）をネンブタール（50 mg/kg、腹腔内投与）麻酔下に正中開腹し、脳外科用クリップ（atraumatic clip）で左腎動脈を45分間クランプし、可逆性の温阻血性急性腎不全モデルを作成した。クランプ直前に右腎を摘出した。本発明の医薬の有効成分である3-メチル-1-フェニル-2-ピラゾリン-5-オン（3 mg/kg）をワンショットでクランプ直前及びクランプ解除直前に投与した。対照群には生理食塩水（0.5 ml）を同様に投与した。

【0016】クランプ解除24~48時間と48~72時間にラットを代謝ケージに入れ、それぞれ24時間の採尿を行った。また、24及び48時間目に採血を行い、72時間目に採血を行った後に屠殺して、腎の病理組織学的検査を行った。尿については、尿量（ml/day）、クレアチニン（mg/dl）、及びナトリウム量（mEq/l）を求め、尿管機能の指標としてナトリウム排泄率（FENa: Fraction Excretion of Na, %）、及び腎機能の指標としてクレアチン・クリアランス（ μ l/day）を求めた。血液については腎機能の指標としてクレアチニン（mg/dl）とナトリウム量（mEq/l）を求めた。結果を以下の表1に示す。これらの結果から、本発明の医薬が温阻血性急性腎不全の発症を軽減させたことが明らかである。

【0017】

【表1】

評価項目	対照群	薬剤投与群
採尿(24-48時)		
尿量 (ml/day)	8.89±6.91	5.56±0.980
クレアチニン (mg/dl)	168 ±86.5	218 ±43.4

5		6
ナトリウム (mEq/l)	0.575±0.399	0.613±0.391
クレアチニン・クリアランス (μl/day)	1170±491	1300±352
ナトリウム排泄率 (%)	0.225±0.299	0.0753±0.489
採尿 (48-72時)		
尿量 (ml/day)	7.53±5.56	5.76±1.13
クレアチニン (mg/dl)	198 ±91.7	229 ±45.2
ナトリウム (mEq/l)	0.275±0.158	0.375±0.175
クレアチニン・クリアランス (μl/day)	1140±262	1500±214 *
ナトリウム排泄率 (%)	0.0615±0.0844	0.0448±0.0269
血清 (クランプ解除24時間後)		
クレアチニン (mg/dl)	1.28±0.489	1.04±0.262
ナトリウム (mEq/l)	148±5.53	147 ±2.25
血清 (48時間後)		
クレアチニン (mg/dl)	0.963±0.177	0.888±0.253
ナトリウム (mEq/l)	145 ±2.19	148 ±1.77
血清 (72時間後)		
クレアチニン (mg/dl)	0.900±0.107	0.863±0.130
ナトリウム (mEq/l)	148 ±1.07	147 ±0.707

* p < 0.05 (vs 対照群)

* 防及び／又は治療に有用である。

【0018】

【発明の効果】本発明の医薬は温阻血性急性腎不全の予*